EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR HYPERLAKTATÄMIE

Grenzwerte der Laktatutilisation während akuter und protrahierter Pyruvatbelastung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Frank-Thomas Treydte

Saarbrücken

1974

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Universität des Saarlandes - Lehrstuhl Innere Medizin III
Prof. Dr. med. L. BETTE

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR HYPERLAKTATÄMIE

Grenzwerte der Laktatutilisation während akuter und protrahierter Pyruvatbelastung

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Frank-Thomas TREYDTE

Dekan : Prof. Dr. med. G.A. JUTZLER

Referenten: Prof. Dr. med. W. LEPPLA
Prof. Dr. rer. nat. H.J. HAAS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 28.6.74 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 2

2. Methodik und Versuchsanordnung 7

2.5. Bestimmung des Verteilungsvolumens 11

2.6 Berechnung der Utilisationsraten 13

3. Ergebnisse :

akute Einfachbelastung 16

akute Doppelbelastung 21

Dauerinfusion mit niedrigen Geschw. 25

Dauerinfusion mit höheren Geschwin. 29

4. Diskussion 35

5. Zusammenfassung 43

Literaturverzeichnis 45

1. Einleitung

1.1. Laktat und Pyruvat werden nur in geringen Mengen durch die Niere ausgeschieden. (SÖLING,H.D. et al.[1] , BERTRAM,F.W. et al.[2]) Daher können die arteriellen Laktat- und Pyruvatkonzentrationen als Resultante aus Produktion und Utilisation dieser Metabolite im Organismus beschrieben werden.

Progrediente Hyperlaktatämien,wie sie beim Krankheitsbild der "idiopathischen Milchsäureazidose"(HUCKABEE,W. [3]) und bei hypoxämischen Zuständen (HUCKABEE,W. [4], LOWENSTEIN,E. et al.[5]) beobachtet werden,repräsentieren ein Ungleichgewicht zwischen Laktatproduktion und gleichzeitiger Laktatutilisation.

Stationäre,reversible Hyperlaktatämie ist unter maschineller Hyperventilation zu beobachten. (LEPPLA,W. et al.[6]) Diese nicht progrediente Hyperlaktatämie kann als Resultat aus einer infolge regionaler Hypoxie gesteigerten Laktatproduktion in Gehirn,Leber und Skeletmuskel und einer an die erhöhte Produktion angepaßten Laktatutilisation durch Herz und Niere aufgefaßt werden. (LEPPLA,W. et al.[7] , PLUM,F. et al.[8] , BERRY,M.N. et al.[9])

1.2. Die Anpassung der Laktatutilisation an die jeweilige Laktatproduktion läßt sich experimentell durch intravenöse Zufuhr von Laktat oder Pyruvat, d.h. Simulation einer erhöhten Laktatproduktion,untersuchen.

In den bisher vorliegenden Untersuchungen wurden zwei unterschiedliche Methoden angewandt :

1. Akute Belastung mit Laktat oder Pyruvat, d.h. die Gabe von etwa 100 mM der Metabolite in Zeiträumen bis zu 10 Minuten.
2. Kontinuierliche Belastungen, d.h. Infusionen zwischen 20 Minuten und 3 Stunden Dauer von Geschwindigkeiten zwischen 0,5 bis etwa 3 mM/min .

1.2.1. BUEDING,E. et al.[10] beobachteten während einer akuten Pyruvatbelastung am Menschen eine Steigerung der Pyruvatkonzentration im arteriellen Blut mit nachfolgendem schnellen Abfall auf Normalwerte.In dieser Untersuchung finden sich jedoch keine quantitativen Angaben über die Utilisationsgeschwindigkeit. MOOREHOUSE,J.[11] forderte wegen des raschen Abfalls der Pyruvatkonzentration nach intravenöser Zufuhr dicht aufeinanderfolgende Probenentnahmen. Seine Untersuchungen,die an Menschen durchgeführt wurden,deuten auf einen exponentiellen Abfall der Pyruvatkonzentration im venösen Blut nach akuten Belastungen hin.Eine Berechnung der Utilisationsgeschwindigkeit ist nicht möglich,weil Angaben der Laktatkonzentrationen fehlen. BERTRAM,F.W. et al.[2] konnten nach akuter Pyruvatbelastung am Hund einen erhöhten O_2-Verbrauch sowie eine vermehrte Bildung von CO_2 beobachten.

Die Untersuchung enthält nur summarische Angaben der Utilisation.

1.2.2. Kontinuierliche Infusionen von Pyruvatlösungen wurden von FLOCK,E. et al.[12] sowie von HUCKABEE,W.[13] durchgeführt. In ihren an narkotisierten Hunden durchgeführten Versuchen konnten FLOCK,E. et al.[12] eine rasche Anpassung des Organismus an die gesteigerte Pyruvat-"Produktion" beobachten.Bei allen Infusionsgeschwindigkeiten (von 2,3 bis 9,1 mM/kg Körpergewicht/Stunde bis zu 3 Stunden Infusionsdauer) konnten Gleichgewichtszustände beobachtet werden,die durch Einstellung konstant erhöhter Konzentrationen von Laktat und Pyruvat im Blut gekennzeichnet waren.Die Untersuchungen ergaben,daß Hunde in der Lage sind, bei Infusionsgeschwindigkeiten zwischen 2,3 und 9,1 mM/kg KG/h mehr als 80% des infundierten Pyruvates zu metabolisieren.Da Blutproben in Abständen von 60 bis 120 Minuten entnommen wurden,sind keine Angaben über Veränderungen der Utilisationsrate mit der Konzentration möglich.

Von HUCKABEE,W.[13] wurden an Hunden kontinuierliche Pyruvatbelastungen über 23 Minuten durchgeführt.Ein Gleichgewicht zwischen Pyruvatinfusion und -utilisation,charakterisiert durch konstant erhöhte Laktat- und Pyruvatkonzentration im Blut bei Gleichverteilung im Organismus,stellte sich bereits 3 min nach Beginn der Infusion ein,und blieb über 20 min. bestehen.(Abb. 1.) Die Infusionsgeschwindigkeiten in den

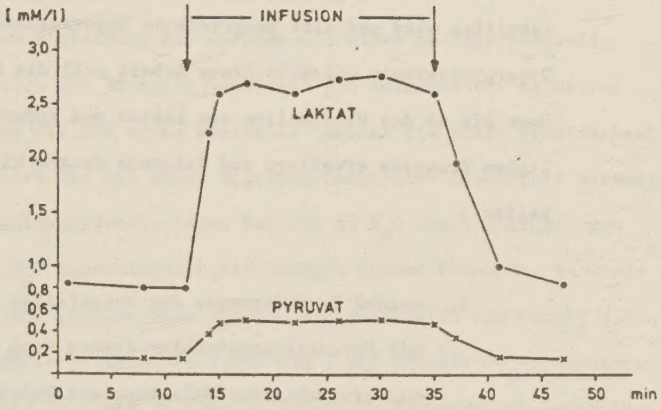

Abb. 1. Veränderungen der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut anästhesierter Hunde bei kontinuierlicher Infusion von 0,5 M Pyruvatlösung. (Aus 13)

Untersuchungen von HUCKABEE,W. [13] lagen zwischen 0,5 und 2,5 mM Pyruvat / min .

1.3. Aus den bisherigen Untersuchungen sind keine Angaben über die maximalen Utilisationsgeschwindigkeiten von Laktat und Pyruvat im Organismus zu entnehmen. Es wurde auch nicht untersucht, bei welchen Infusionsgeschwindigkeiten von Laktat und Pyruvat das Utilisationsvermögen des Organismus überschritten wird und eine progrediente Hyperlaktatämie oder Hyperpyruvatämie auftritt. Diese Arbeit soll die Kenntnis über die an der Utilisation von Laktat und Pyruvat beteiligten Prozesse erweitern und folgende Fragen klären helfen :

1. Welche Veränderungen der arteriellen Laktat- und Pyruvatkonzentration treten nach akuter und protrahierter Belastung mit Natrium-Pyruvatlösung auf ?
2. Welches ist die maximale Utilisationsrate während und nach Pyruvatinfusionen ?
3. Wovon ist eine Zunahme der Utilisationsrate abhängig ?

2. Methodik und Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 7 Hunden beiderlei Geschlechts und unterschiedlicher Rasse durchgeführt. Das Körpergewicht der Tiere lag zwischen 18,0 und 31,5 kg .

2.1. Nach Einleitung der Narkose mit einer intraperitonealen Injektion von 30 mg/kg Nembutal^{R} und intravenöser Injektion von 150 bis 250 mg/kg Pentothal^{R} wurden die Tiere endotracheal intubiert und mit einem Engström-Respirator maschinell beatmet. Die Beatmungsdrucke lagen bei +32 cm H_2O inspiratorisch und -8 cm H_2O expiratorisch.Als Atemgas diente Raumluft. Es wurde so beatmet,daß zu Ende der Kontrollperiode(15 min Dauer) die Blut-pH-Werte zwischen 7,400 und 7,460 und die CO_2-Spannungen zwischen 26,5 und 34,0 mm Hg lagen.Das Atemminutenvolumen lag zwischen 5,4 und 8,4 L/min .Die erforderliche Narkosetiefe wurde mit etwa 100 mg Pentothal^{R}/30 min intravenös aufrecht erhalten. In eine Vorderarmvene wurde ein Verweilkatheter eingelegt,durch den die Infusion gegeben wurde.Nach Freipräparation eines Astes der Art. femoralis wurde ein Plastik-Katheter gelegt,aus dem die Blutproben entnommen wurden.Das entnommene Blutvolumen wurde mit heparinisierter Ringerlösung ersetzt.Der arterielle Druck wurde mittels eines Statham-Transducers fortlaufend gemessen und oscilloskopisch überwacht.In der Harnblase lag ein Dauerkatheter,der zur Sammlung des Urins diente.Die Körpertemperatur wurde während des Versuches rectal durch ein Thermistor-Element gemessen.Die Extremitätenableitungen des

EKG wurden oscilloskopisch beobachtet und im Zeitabstand der Blutentnahmen registriert.

2.2. Als Infusionslösung diente eine 11%ige (1 molare)Lösung von Na-Pyruvat(Boehringer & Söhne GmbH Mannheim, Best. Nr.: 15 685 SPAD) in demineralisiertem Wasser.Die Lösung war bei Versuchsbeginn nicht älter als 24 h .Zur Erzielung konstanter Infusionsgeschwindigkeiten wurde die Lösung mittels der Infusionspumpe Unita II (Braun Apparatebau Melsungen) appliziert.

Die arteriellen Blutproben wurden mit Einmalspritzen aus dem Gefäßkatheter gewonnen.Dabei wurde das im Katheter befindliche Blut in einer gesonderten Spritze vor der Abnahme aspiriert, und nach der Abnahme reinjiziert.Der Zeitraum zwischen Abnahme der Proben und Beginn der Aufbereitung für die Laktat- und Pyruvat-Bestimmung betrug maximal 1 min .

2.3. Meßmethoden

In allen Blutproben wurde das aktual pH ,sowie der pCO_2 , die aktuelle Bicarbonatkonzentration und der O_2 Druck gemessen. (Astrup Radiometer Copenhagen ; Instrumentation Laboratory INC. Boston Mass.) Die Messung dieser Parameter erfolgte aus Blutproben,die in gesonderten Spritzen, deren Totraum mit Liquemin^R gefüllt war,entnommen wurden. Die Konzentrationen von Natrium,Kalium,Chlorid,anorganischem Phosphat und Glukose wurden mit herkömmlichen Auto-Analyzer-Methoden bestimmt. Die Hämoglobinkonzentration wurde

photometrisch mit der Cyanhämoglobinmethode ermittelt. Der Hämatokrit wurde nach der Methode von Westergreen in der Modifikation nach Wintrobe bestimmt. Die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen des Blutes wurden enzymatisch mit der Biochemica Test Combination (UV-Test Boehringer & Söhne ,Mannheim)bestimmt.

2.4. Versuchsanordnung

Folgende Arten der Pyruvatbelastung wurden untersucht:

2.4.1. Akute Einfachbelastung

Nach einer Kontrollperiode von 15 min Dauer wurde 4 Hunden in 10± 1 min 100 ml der 11%igen Na-Pyruvatlösung infundiert. Mit der Infusion wurde jeweils nach Beendigung der Blutentnahmen am Ende der Kontrollperioden begonnen. Während und nach Ende der Infusion wurde in Abständen von 5 und 10 min Blutproben entnommen. Nach 90 min wurden die Abstände auf 15 min verlängert. Die Versuchsdauer betrug 120 min .

2.4.2. Akute Doppelbelastung

Bei 3 Hunden wurde zunächst eine akute Einfachbelastung durchgeführt. Frühstens 15 min nach Beendigung dieses Versuches wurde die Pyruvatinfusion in gleicher Weise wiederholt. Abweichend von der unter 2.4.1. beschriebenen

Anordnung fanden die Blutentnahmen während der letzten 60 min in Abständen von 15 min statt. Die Gesamtversuchsdauer betrug je nach Dauer der Zwischenperiode mindestens 240 min .Sie überstieg jedoch nicht 265 min .

2.4.3. Dauerinfusion mit niedrigen Infusionsgeschwindigkeiten

Bei einem Hund wurde zunächst eine akute Belastung mit 100 mM/ 10 min durchgeführt. 20 min nach Infusionsende wurden dem Tier jeweils für die Dauer von 40 min mit einer Geschwindigkeit von 1,0 , 2,0 und 0,5 ml/min die 1-molare Pyruvatlösung infundiert.Vor und nach der 3. Infusionsphase (0,5 mM/min) wurde eine 45 min dauernde Abklingphase eingelegt. In Abständen von 5 , 10 und 15 min wurden die Blutproben entnommen.Die Gesamtversuchsdauer betrug 250 min .

2.4.4. Dauerinfusion mit steigenden Infusionsgeschwindigkeiten

Einem Hund wurde nach einer Kontrollperiode von 15 min innerhalb von 5 Stunden 900 ml einer 1-molaren Lösung Na-Pyruvat infundiert.Beginnend mit 1 ml/min (= 1 mM/min) wurde die Infusionsgeschwindigkeit nach jeweils 60 min um 1 ml/min bis auf 5 ml/min gesteigert.Nach Ende der Infusion schloß sich eine 60 min dauernde Abklingphase an. Die alkalisierende Wirkung der Na-Pyruvatlösung wurde unter fortlaufender Kontrolle des Blut-pH-Wertes durch kontinuierliche Infusion einer 0,3 n HCl-Lösung ausgeglichen. Die Blutproben wurden in Abständen von 5 bis 15 min entnommen.

2.5. Bestimmung des Verteilungsvolumens für Pyruvat bzw. Laktat

Als Grundlage für die Berechnung der Utilisationsraten während und nach der Pyruvatinfusion dienen die Konzentrationen von Laktat und Pyruvat im arteriellen Blut. Aus den Veränderungen der Konzentrationen im Blut kann, bei Kenntnis des Verteilungsvolumens, die Utilisationsgeschwindigkeit des Organismus berechnet werden. Ein konstantes Verteilungsvolumen tritt jedoch nur bei langdauernden stationären Zuständen auf. Nach akuter intravenöser Gabe einer größeren Substanzmenge nimmt das anfänglich kleine Verteilungsvolumen mit der Zeit zu.

Die Veränderung des Verteilungsvolumens über die Zeit nach akuter Laktatbelastung wurde von ALPERT, N.R. et al.[14] untersucht. Es wurden eviscerierten Hunden innerhalb 4 min etwa 35 mM Laktat infundiert. Die nach der Infusion errechneten Verteilungsvolumina von Laktat nahmen mit der Zeit zu und erreichten 40 min nach Infusionsbeginn einen Anteil von 73 % des geschätzten nach Evisceration verbliebenen Körperwassers . Abb. 2.

Für die Berechnung der Utilisationsraten werden folgende Voraussetzungen gemacht :

1. Die von ALPERT, N.R. et al.[14] für Laktat bestimmten Verteilungsvolumina gelten auch für Pyruvat.

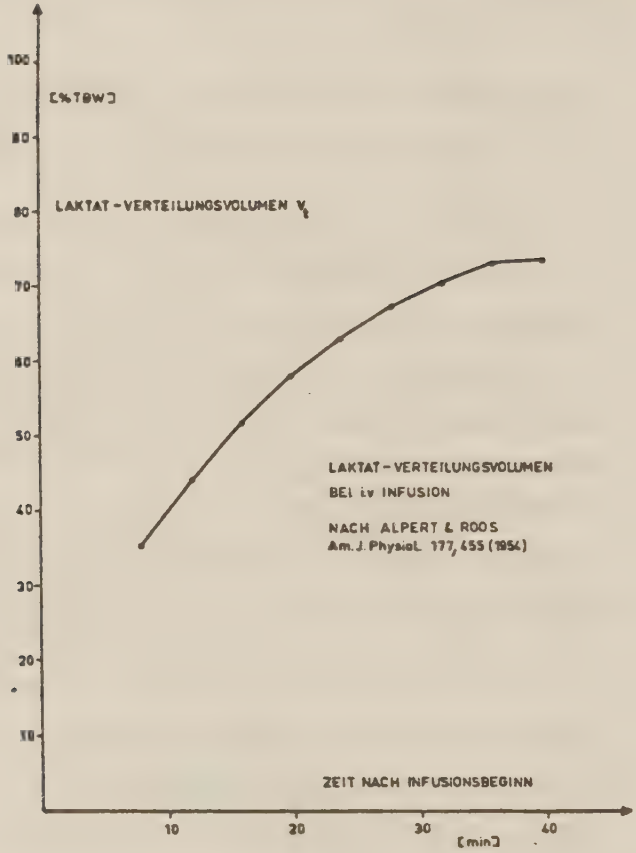

Abb. 2. Zunahme des Laktat-Verteilungsvolumens nach intravenöser Infusion . (Aus 14)

2. Das für Pyruvat angenommene Verteilungsvolumen ist dem des neugebildeten Laktats gleich.
3. Die jeweils gemessene Pyruvat- und Laktatkonzentration gilt für das angenommene Verteilungsvolumen.

2.6. Berechnung der Utilisationsraten

Im Zeitpunkt t läßt sich die utilisierte Laktatmenge $(LA_{UT})_t$ als Differenz der infundierten Pyruvatmenge $(PY_{INF})_t$ und der im Verteilungsvolumen V verbliebenen Laktat- und Pyruvatmenge definieren. Sind $[LA]_o$ und $[PY]_o$ die konstanten Anfangskonzentrationen von Pyruvat und Laktat im Verteilungsvolumen V und $[LA]_t$ und $[PY]_t$ entsprechende Konzentrationen zum Zeitpunkt t ,so ist die zum Zeitpunkt t im Verteilungsvolumen verbliebene Laktat- und Pyruvatmenge :

$$\left\{([PY]_t + [LA]_t) - ([PY]_o + [LA]_o)\right\} V$$

Mithin gilt :

$$(1)\quad (LA_{UT})_t = (PY_{INF})_t - \left\{([PY]_t + [LA]_t) - ([PY]_o + [LA]_o)\right\} V$$

Als Utilisationsrate ergibt sich dann :

$$\text{Utilisationsrate} = \frac{(LA_{UT})_{t2} - (LA_{UT})_{t1}}{t_2 - t_1} = \frac{\Delta LA_{UT}}{\Delta t} \quad \text{mM/min}$$

Diese Berechnung der Utilisationsraten setzt folgende Annahmen voraus :

1. Die arteriellen Konzentrationen von Laktat und Pyruvat sind gleich den Konzentrationen im Verteilungsvolumen.

2. Die Verteilungsvolumina von Pyruvat und Laktat sind gleich groß .
3. Die Konversion von infundiertem Pyruvat zu Laktat ist nicht geschwindigkeitsbestimmend für die Laktatutilisation .
4. Die Konzentrationen von Laktat und Pyruvat ändern sich während des Versuches nur infolge des Eintritts von infundiertem Pyruvat in den Verteilungsraum.
5. Pyruvat und Laktat werden lediglich durch Utilisation , nicht aber auf anderen Wegen , z.B. renale Ausscheidung oder sonstige Sekretion aus dem Verteilungsvolumen eliminiert.

TABELLE 1

Arterielle Laktat- und Pyruvatkonzentrationen vor, während und nach akuter Erstbelastung. Einzelwerte von 6 Hunden

Zeit	Hund I		Hund II		Hund IV		Hund V_1		Hund VI_1		Hund VII_1	
min	Py	La	Py	La	Py	La	Py	La	Py	La	Py	La
0	0,05	1,00	0,06	1,26	0,05	0,80	0,03	0,65	0,04	3,18	0,03	0,97
15	0,05	1,10	0,06	1,26	0,04	0,90	0,03	0,65	0,04	3,00	0,03	1,15
20	--	--	--	--	2,40	2,20	4,10	1,55	3,60	4,87	7,00	2,34
25	--	--	9,20	3,66	3,92	5,15	5,90	3,40	4,00	5,65	7,40	3,77
30	2,80	4,60	0,80	4,65	0,43	5,60	2,00	4,30	0,35	4,97	1,50	4,68
35	--	--	0,45	5,05	0,12	3,75	0,52	3,85	0,14	4,42	0,38	4,36
40	0,26	3,90	0,23	4,00	0,06	2,55	0,19	3,60	0,12	3,05	0,07	4,09
50	0,16	3,00	0,15	3,35	0,05	1,95	0,10	2,45	0,08	2,99	0,06	3,38
60	0,13	2,20	0,12	3,00	0,03	1,50	0,05	1,90	0,07	2,87	0,06	2,78
70	0,08	1,65	0,08	2,75	0,03	1,10	0,03	1,50	0,07	2,79	0,05	2,24
80	0,04	1,35	0,05	2,40	0,03	0,85	0,02	1,10	0,05	2,40	0,03	2,12
90	0,04	1,25	0,06	2,08	0,02	0,85	0,02	0,80	0,05	2,29	0,02	1,59
105	0,05	1,20	0,05	1,75	0,02	0,85	0,02	0,65	0,05	2,19	0,02	1,21
120	0,05	1,20	0,05	1,45	0,02	0,70	0,02	0,60	0,05	2,12	0,02	1,12

Angabe der Konzentrationen in mM/L

3. Ergebnisse

3.1. Akute Einfachbelastung

In Tabelle 1 sind die Konzentrationen von Laktat und Pyruvat im arteriellen Blut vor, während und nach akuter Erstbelastung von 6 Hunden aufgeführt. Den Hunden wurden innerhalb von 10 min 100 ml einer 1-molaren Na-Pyruvat-lösung intravenös infundiert.

Die bei Versuchsbeginn bestimmten Laktat- und Pyruvat-konzentrationen im arteriellen Blut lagen - mit Ausnahme von Hund VI - zwischen 0,65 und 1,25 mM/L für Laktat, und zwischen 0,03 und 0,06 mM/L für Pyruvat. Die Mittel-werte der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen Blut vor, während und nach akuter Erstbelastung sind in Abbildung 3. aufgetragen .

3.1.1. Während der Infusion stieg die Pyruvatkonzentration um mehr als das 100-fache der Ausgangswerte an. Maximale Konzentrationen wurden unmittelbar zu Ende der Infusion erreicht. Sie lagen zwischen 3,92 und 9,20 mM/L . Nach Beendigung der Infusion fiel die Pyruvatkonzentration rasch ab und erreichte etwa 45 min nach Infusionsende Ausgangs-werte .

3.1.2. Die Laktatkonzentration im arteriellen Blut zeigte einen ähnlichen Verlauf. Bereits 3 bis 4 min nach Infu-sionsbeginn stieg die Konzentration an und erreichte - mit Ausnahme von Hund VI - 5 bis 10 min nach Ende der

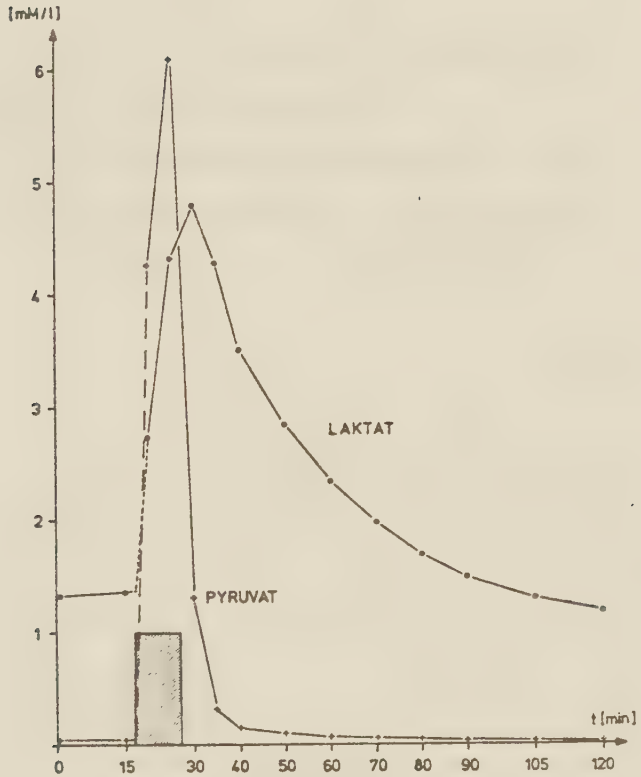

Abb . 3 . Wirkung einer akuten Pyruvatbelastung (100 mM/10 min) auf die arteriellen Laktat- und Pyruvatkonzentrationen. Mittelwerte von 6 Hunden

Infusion maximalen Wert .Dieser lag zwischen 4,30 mM/L und 5,60 mM/L .

Während die Pyruvatkonzentration unter der Infusion um das 100-fache angestiegen war,stieg die Laktatkonzentration im arteriellen Blut um weniger als das 10-fache des Ausgangswertes an. Die Laktatkonzentration war 65 min nach Infusionsende auf Kontrollwerte abgesunken .

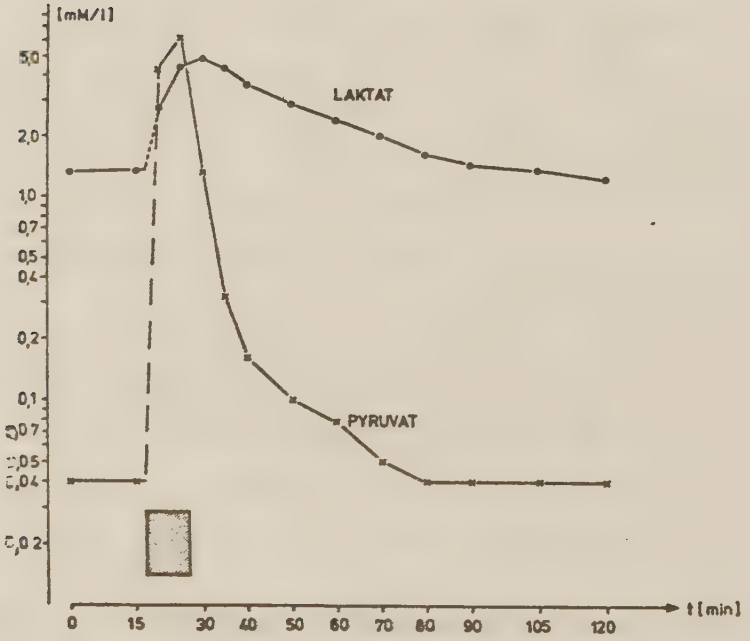

Abb. 4 . Mittelwerte der Laktat- und Pyruvatkonzentration bei akuter Erstbelastung, dargestellt im semilogarithmischen Maßstab.

3.1.3. Zwischen den maximalen Werten der Laktat- und Pyruvatkonzentration lag ein Zeitintervall von 5 bis 10 min , zwischen den nach der Belastung wiedererreichten Ausgangskonzentrationen eines von 20 min .

Das Verhalten der Konzentrationen ist in Abbildung 4 im semilogarithmischen Maßstab dargestellt. Es zeigt sich, daß der Abfall der Pyruvatkonzentration linear in 2 Phasen erfolgt :

1. eine schnelle Phase,von etwa 15 min Dauer
2. eine langsame Phase,von etwa 30 min Dauer

3.1.4. Die Mittelwerte der errechneten Utilisationsraten nach akuten Belastungen sind in Abbildung 5 dargestellt. Utilisationsraten über 1,5 mM/min ergaben sich nur während der Infusion und unmittelbar danach. Eine Beziehung zwischen der Utilisationsrate und dem Körpergewicht der Tiere war für keinen Zeitpunkt nachweisbar .

3.1.5. Im gesammelten Urin wurden unter 2 % der infundierten Menge Pyruvat als Laktat nachgewiesen . Eine Bestimmung des ausgeschiedenen Pyruvats wurde nicht durchgeführt. Die renal ausgeschiedene Laktatmenge konnte bei der Berechnung der Utilisationsraten vernachlässigt werden .

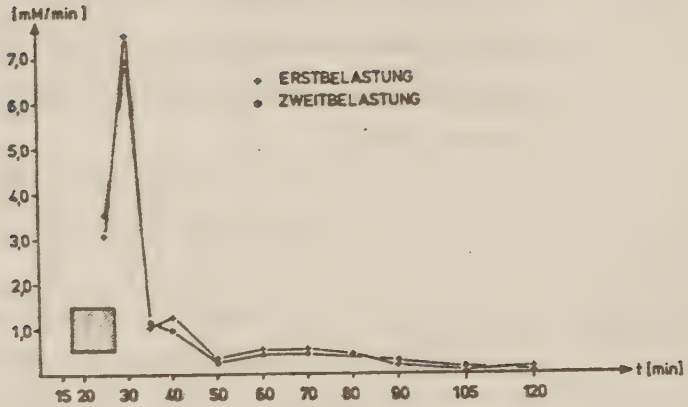

Abb. 5. Wirkung einer akuten Pyruvatbelastung auf die Laktatutilisationsrate. Dargestellt sind die Mittelwerte von 6 Versuchen bei der Erstbelastung und von 3 bei der Zweitbelastung.

3.2. Akute Doppelbelastung

Die bei 3 Hunden durchgeführte akute Doppelbelastung sollte Folgendes klären :

1. Kontrolle der durch die Einfachbelastung ermittelten Utilisationsraten.
2. Ausschluß einer nicht bestimmten ,verborgenen metabolischen Vorratsform von Pyruvat und Laktat,die sich bei einer Erstbelastung gebildet,jedoch der Bestimmung entzogen hätte.

3.2.1. In Tabelle 2 sind die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen Blut vor,während und nach akuter Erst- und Zweitbelastung aufgeführt. Die bei der Erstbelastung beobachteten Veränderungen der Laktat- und Pyruvatkonzentration traten bei der Zweitbelastung gleichermaßen auf.
Lag bei der Erstbelastung die maximale Pyruvatkonzentration zwischen 4,00 und 7,40 mM/L , so lag sie bei der Zweitbelastung zwischen 5,00 und 6,85 mM/L . Die maximale Laktatkonzentration lag bei der Erstbelastung zwischen 4,30 und 5,65 mM/L , bei der Zweitbelastung zwischen 4,80 und 5,69 mM/L . Der Abfall der Konzentrationen entspricht dem bei der Erstbelastung beobachteten Verlauf. 45 min nach Infusionsbeginn erreicht die Pyruvatkonzentration wieder Ausgangswerte , während die Laktatkonzentration etwas höher liegt als nach der Erstbelastung .

TABELLE 2

Arterielle Laktat- und Pyruvatkonzentrationen vor, während und nach akutor Erst- und Zweitbelastung . Einzelwerte von 3 Hunden

Zeit	Hund V_1		Hund V_2		Hund VI_1		Hund VI_2		Hund VII_1		Hund VII_2	
min	Py	La	Py	La	Py	La	Py	La	Py	La	Py	La
0	0,03	0,65	--	--	0,04	3,18	--	--	0,03	0,97	--	--
15	0,03	0,65	0,09	0,65	0,04	3,00	0,05	1,96	0,03	1,15	0,03	1,23
20	4,10	1,55	4,38	1,80	3,60	4,87	4,20	4,09	7,00	2,34	5,40	3,38
25	5,90	3,40	6,85	3,90	4,00	5,65	5,00	5,04	7,40	3,77	6,80	4,89
30	2,00	4,30	1,85	4,65	0,35	4,97	0,48	4,34	1,50	4,68	1,40	5,69
35	0,52	3,85	0,52	4,80	0,14	4,42	0,14	3,41	0,38	4,36	0,33	4,62
40	0,19	3,60	0,24	3,75	0,12	3,05	0,12	2,71	0,07	4,09	0,21	3,79
50	0,10	2,45	0,16	3,00	0,08	2,99	0,10	2,61	0,06	3,38	0,15	3,15
60	0,05	1,90	0,07	2,45	0,07	2,87	0,08	2,44	0,06	2,78	0,04	2,44
70	0,03	1,50	0,05§	1,80§	0,07	2,79	0,08§	2,37§	0,05	2,24	0,04§	1,88§
80	0,02	1,10			0,05	2,40			0,03	2,12		
90	0,02	0,80	0,05	1,45	0,05	2,29	0,08	2,29	0,02	1,59	0,03	1,69
105	0,02	0,65	0,05	1,15	0,05	2,19	0,08	2,16	0,02	1,21	0,03	1,51
120	0,02	0,60	0,05	1,15	0,05	2,12	0,08	2,05	0,02	1,12	0,03	1,48

Angabe der Konzentrationen in mM/L

§ = Abnahme 75 min

3.2.2. Die Mittelwerte des arteriellen Blut-pH vor, während und nach akuter Erst- und Zweitbelastung sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

TABELLE 3
Mittelwerte des Blut-pH

Zeit	Erstb.	Zweitb.	
15	7,455	7,507	Infusion
20	7,471	7,500	" "
25	7,501	7,497	" "
30	7,508	7,507	
35	7,527	7,542	
40	7,548	7,563	
50	7,543	7,553	
60	7,537	7,540	
70	7,523	7,547§	
80	7,525		
90	7,523	7,542	
105	7,520	7,530	
120	7,517	7,522	

TABELLE 4
Mittelwerte des Blut pCO_2

Zeit	Erstb.	Zweitb.
15	30,0	33,1
20	31,3	35,5
25	34,5	38,7
30	34,0	38,7
35	32,8	36,8
40	31,0	35,7
50	32,3	34,7
60	34,5	35,5
70	34,5	33,8§
80	34,0	
90	33,7	33,6
105	33,5	35,6
120	33,8	34,5

§ = Abnahme 75 min
15 min = Ende der Kontrollperiode

Man erkennt, daß schon während der Infusion der Blut-pH bei der Erstbelastung ansteigt. Dieser Anstieg dauert etwa 25 min. Danach sinkt das Blut-pH langsam ab, ohne bis zum Zeitpunkt 120 min Kontrollwerte zu erreichen. Im Gegensatz dazu ist der Mittelwert des arteriellen Blut-pH während der Infusion bei der Zweitbelastung auf

etwa 7,500 erhöht, um erst nach Infusionsende deutlich anzusteigen. Bis zum Versuchsende liegt er dann über denen der Erstbelastung.

3.2.3. Der Mittelwert des arteriellen CO_2-Druckes steigt mit Infusionsbeginn trotz konstanter Normoventilation an , und erreicht 5 min nach Infusionsende seinen maximalen Wert,um danach langsam abzusinken.(Tabelle 4 .)
Vor , während und nach der Zweitbelastung liegt der CO_2 Druck im arteriellen Blut über dem der Erstbelastung. Erst 45 min nach Infusionsbeginn werden gleiche Werte wie unter der ersten Belastung erreicht.

3.2.4. Die Mittelwerte der Utilisationsraten nach Erst- und Zweitbelastung sind in Abbildung 5 dargestellt. Es findet sich kein Unterschied in Höhe und Verlauf der Utilisationsraten. Ein sicherer Hinweis für die Bildung einer Speicherform nach akuter Belastung mit Na-Pyruvatlösung konnte nicht gefunden werden.

3.2.5. Bei Hund VI wurden folgende Auffälligkeiten bei Erst- und Zweitbelastung gefunden :

1. Höhere Ausgangswerte der Laktat- und Pyruvatkonzentration während der Kontrollperiode.
2. Gleichzeitiges Auftreten maximaler Laktat- und Pyruvatkonzentration.
3. Ungewöhnlich geringe Utilisationsraten im Versuchsverlauf.
4. Langsamerer Abfall der Laktatkonzentrationen als bei den anderen Tieren.

3.3. Dauerinfusion mit niedrigen Infusionsgeschwindigkeiten

Um die Veränderung des Verteilungsvolumens zu Beginn einer Infusion aus der Berechnung auszuschalten, wurde der Dauerinfusionsversuch mit niedrigen Infusionsgeschwindigkeiten durchgeführt. Der Versuch war so konzipiert, daß nach einer akuten Belastung mit 100 mM Na-Pyruvat der Zeitpunkt, bei dem ein maximales Verteilungsvolumen erwartet werden konnte, den Infusionsbeginn einer kontinuierlichen Infusion darstellte. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde so gewählt, daß sie der zu diesem Zeitpunkt erwarteten Utilisationsrate entsprach. Da von den Ergebnissen der Versuche mit akuter Belastung bekannt war, daß 25 min nach Infusionsbeginn die Utilisationsrate bei 1 mM/min lag, und zu diesem Zeitpunkt Gleichverteilung im Organismus erwartet werden konnte , wurde der Versuch von da ab mit einer kontinuierlichen Infusion von 1,0 mM/min Na-Pyruvat fortgeführt. Die Verdoppelung der Infusionsgeschwindigkeit nach erreichtem Gleichgewicht von Produktion und Utilisation sollte Veränderungen bei Steigerung des Pyruvatangebotes aufzeigen.

3.3.1.

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 5 (linke Hälfte) aufgeführt. Während der akuten Belastung ergaben sich Utilisationsraten die mit den unter 3.1.4. dargestellten Ergebnissen weitgehend übereinstimmen.

Zum Beginn der kontinuierlichen Infusion war die Utilisationsrate bereits auf 0,65 mM/min gesunken. Unter der konstanten Infusion von 1 bzw. 2 mM/min wurden Mittelwerte der Utilisation von 1,0 bzw. 1,8 mM/min erreicht.

ABGESTUFTE PYRUVATBELASTUNGEN

ZEIT (min)	PY INF mM/min	PY KONZ mM/l	LA KONZ mM/l	UT mM/min	ÜT
0		0,02	0,96	0	
15		0,02	0,81	0,13	
23	1,0	3,40	2,23	4,42	
28		2,70	3,31	5,23	
33		0,10	2,48	4,81	3,7
40		0,04	1,72	0,65	
45	1	0,20	1,91	-0,18	
50	1	0,18	1,51	2,03	
60	1	0,18	1,29	1,16	1,0
70	1	0,16	1,48	0,78	
80	1	0,08	1,47	1,12	
85	2	0,34	1,47	1,32	
90	2	0,37	1,48	1,87	
100	2	0,36	1,86	1,40	1,8
110	2	0,36	1,82	2,18	
120	2	0,38	1,84	2,24	
130		0,04	1,48	0,63	
140		0,04	0,93	0,85	
150		0,04	0,83	0	0,27
165		0,03	0,91	-0,07	
175	0,5	0,13	1,27	-0,10	
185	0,5	0,12	0,87	1,04	
195	0,5	0,06	0,92	0,51	0,45
205	0,5	0,05	1,04	0,35	
220		0,04	0,96	0,08	
235		0,04	0,85	0,09	
250		0,04	0,71	0,12	

ZEIT (min)	PY INF. mM/min	PY KONZ. mM/l	LA KONZ. mM/l	UT mM/min	ÜT
0		0,13	2,61	0	
15		0,13	2,61	0	0
25	1	0,20	1,83	3,14	
35	1	0,25	1,83	0,80	
45	1	0,16	1,55	0,74	1,3
60	1	0,21	1,69	0,74	
75	1	0,24	1,62	1,03	
85	2	0,38	1,76	1,63	
95	2	0,48	1,86	1,74	
105	2	0,48	2,04	1,76	1,9
120	2	0,48	2,10	1,85	
135	2	0,55	1,86	2,15	
145	3	0,75	2,00	2,57	
155	3	0,81	2,25	3,58	
165	3	0,70	2,21	3,20	2,8
180	3	0,93	2,43	2,60	
195	3	0,80	2,40	3,14	
205	4	1,30	2,85	2,76	
215	4	1,30	2,85	4,00	
225	4	1,30	2,85	4,00	3,7
240	4	1,40	3,13	3,88	
255	4	1,40	3,13	4,00	
265	5	2,10	3,34	3,81	
275	5	2,30	3,31	4,78	
285	5	2,45	3,94	3,98	4,3
300	5	2,60	4,09	4,69	
315	5	1,00	4,16	1,38	
330		0,04	2,28	2,48	
345		0,04	1,47	0,70	
360		0,03	1,55	-0,06	
375		0,03	1,55	0	

Tab. 5 . Wirkung einer kontinuierlichen Pyruvatinfusion auf die Laktat- und Pyruvatkonzentration sowie auf die Utilisationsrate. Der linke Teil gibt die Ergebnisse des Versuches 3.3. der rechte die von 3.4. wider.

3.3.2. Die während der Dauerinfusion errechneten Utilisationsraten sind in Abbildung 6 gegen die arteriellen Pyruvat- und Laktatkonzentrationen aufgetragen. Es zeigt sich eine lineare Beziehung zwischen Utilisationsrate und arterieller Laktatkonzentration. In dem Diagramm sind die berechneten Utilisationsraten jeweils dem Anfang des Zeitintervalls, für das sie berechnet wurden zugeordnet.

3.3.3. Die Blut-pH-Werte überstiegen während des Versuches nicht 7,520 , während der CO_2-Druck nicht über 40,5 mm Hg anstieg.

3.3.4. Während des Versuches wurden 405 ml Urin ausgeschieden. Darin konnten 3,36 mM Laktat nachgewiesen werden. Das entspricht 1,7 % der infundierten Pyruvatmenge und konnte demnach bei der Berechnung vernachlässigt werden.

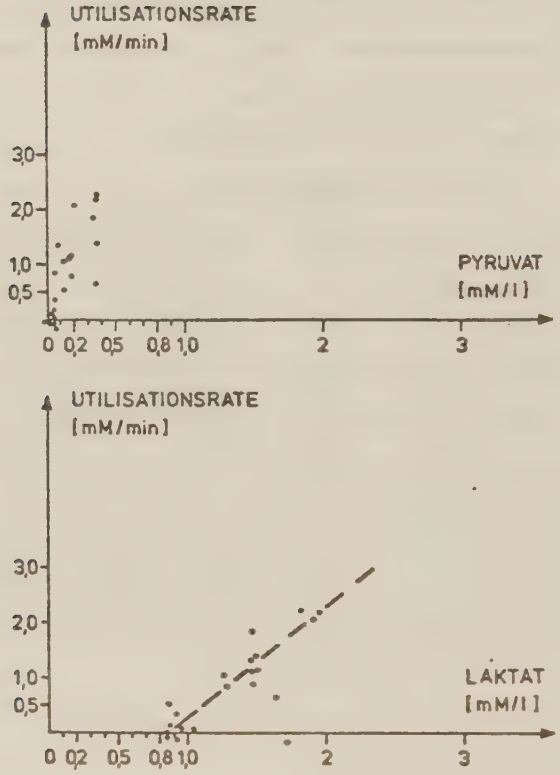

Abb . 6 . Beziehung zwischen der Utilisationsrate und arterieller Laktat- und Pyruvatkonzentration.Die Infusionsgeschwindigkeit lag zwischen 0,5 und 2,0 mM Na-Pyruvat/min .

3.4. Dauerinfusion mit höheren Infusionsgeschwindigkeiten

Nachdem der unter 3.3. beschriebene Versuch ergeben hatte, daß unter konstanten Pyruvatinfusionen von 0,5 , 1,0 und 2,0 mM/min über jeweils 40 min mittlere Utilisationsraten von 0,45 , 1,0 und 1,8 mM/min erreicht werden, wurde in einem weiteren Versuch am gleichen Tier die Pyruvatinfusionsgeschwindigkeit nach jeweils 60 min von 1 mM/min bis 5 mM/min gesteigert.

3.4.1. Die Ergebnisse des Versuches sind in den Tabellen 5 und 6 aufgeführt. Während der Kontrollperiode war die Laktatkonzentration im arteriellen Blut auf 2,61 mM/L und die Pyruvatkonzentration auf 0,13 mM/L erhöht. Zu Beginn der kontinuierlichen Infusion mit 1,0 mM/min fiel die Laktatkonzentration innerhalb 15 min um 1,0 mM/L, während die Pyruvatkonzentration um 0,11 mM/L anstieg . Für diesen Zeitabschnitt errechnet sich eine Utilisationsrate von 3,14 mM/min . Sie liegt deutlich über dem Durchschnittswert der folgenden Zeitintervalle gleicher Stufe.

3.4.2. In Abbildung 7 sind die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen Blut während des Versuches aufgetragen . Man erkennt, daß sich bei jeder Stufe der Infusion ein Gleichgewichtszustand einstellt, der durch sich nur geringfügig verändernde Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut charakterisiert ist. Von Stufe zu Stufe steigt die Utilisationsrate entsprechend der Steigerung

TABELLE 6

Wirkung einer Dauerinfusion mit Na-Pyruvat auf die Zusammensetzung des arteriellen Blutes

Zeit min	pH	pCO_2 torr	pO_2 torr	akt.Bic. mÄq/L	Hb mg%	Hk %	Na^+	K^+	Cl^-	Phos.	Pyr.	Lakt.	Glu
							mÄq/L				mÄq/L		mg%
0	7,380	32,5	76	18,5							0,13	2,61	140
15	7,400	29,5	75	18,1	16,0	45	151	3,5	114	2,9	0,13	2,61	135
25	7,420	29,8	74	18,8							0,20	1,83	135
35	7,460	29,0	74	20,2							0,25	1,83	135
45	7,445	31,5	70	21,2	15,3	44	153	3,5	113	3,4	0,16	1,55	125
60	7,490	29,8	76	22,1							0,21	1,69	110
75	7,480	31,2	78	22,3							0,25	1,62	105
85	7,520	30,5	75	24,2							0,38	1,76	100
95	7,520	30,0	78	24,0							0,48	1,86	100
105	7,520	32,0	79	25,1	14,2	40	156	3,2	112	4,2	0,48	2,04	100
120	7,500	34,0	78	26,0							0,48	2,10	100
135	7,450	39,0	74	26,5							0,55	1,86	100
145	7,480	39,0	81	28,2							0,75	2,00	100
155	7,520	37,5	82	30,2							0,81	2,25	100
165	7,530	37,5	81	30,8	13,7	39	171	2,6	118	4,5	0,70	2,21	100
180	7,530	38,0	84	31,2							0,93	2,43	100
195	7,550	40,0	78	34,8							0,80	2,40	100
205	7,550	40,5	78	35,0							1,30	2,85	100
215	7,540	42,5	79	35,6							1,30	2,85	100
225	7,540	41,0	80	34,3	13,7	39	168	2,5	112	4,8	1,30	2,85	95
240	7,510	43,0	80	34,0							1,40	3,13	95
255	7,490	43,5	86	32,2							1,40	3,13	95
265	7,510	45,0	80	35,0							2,10	3,34	95
275	7,500	46,5	75	35,0							2,30	3,31	95
285	7,490	48,0	77	35,5	12,5	33	170	2,4	111	4,7	2,45	3,94	100
300	7,500	50,0	81	38,0							2,65	4,09	100
315	7,525	47,0	76	37,8							1,00	4,16	100
330	7,570	42,0	50	38,0							0,05	2,28	100
345	7,580	41,0	51	38,0							0,05	1,47	105
360	7,550	40,0	58	34,6							0,03	1,55	105
375	7,510	39,0	66	30,5	14,6	38	159	2,5	105	4,7	0,03	1,55	105

Abb . 7 . Wirkung einer Dauerinfusion mit Infusionsgeschwindigkeiten zwischen 1,0 und 5,0 mM Na-Pyruvat/min auf die arterielle Laktat- und Pyruvatkonzentration.

der Infusionsgeschwindigkeit.

Ausgenommen ist Stufe V , bei der unter der Infusionsgeschwindigkeit von 5,0 mM/min die Laktat- und Pyruvatkonzentration des Blutes progredient anstieg. Der letzte Wert dieser Stufe (t= 315 min) ist nicht auswertbar , da durch einen technischen Fehler die Infusion zwischen 300 und 315 min vorzeitig beendet wurde.

Zwischen 300 und 330 min fällt die arterielle Pyruvatkonzentration von 2,65 mM/L auf 0,04 mM/L kontinuierlich ab,während die Laktatkonzentration zwischen 300 und 315 min zunächst noch weiter von 4,09 auf 4,16 mM/L steigt und erst dann innerhalb von 30 min auf 1,47 mM/L abfällt. Die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen lagen am Versuchsende deutlich unter den Werten der Kontrollperiode zu Anfang des Versuches.

3.4.3. In Abbildung 8 sind die Utilisationsraten beider Dauerinfusionsversuche gegen die Pyruvat- und Laktatkonzentrationen im arteriellen Blut aufgetragen. Eine lineare Beziehung zur Laktatkonzentration ist erkennbar. Die Abszisse wird von der Geraden bei Werten zwischen 0,5 mM/L und 1,0 mM/L geschnitten. Bei Utilisationsraten über 4 mM/min ist eine Linearität nicht mehr gegeben.

3.4.4. Durch die Utilisation von Pyruvat und Laktat kam es zu einer Alkalose,die durch Infusion von 639 ml 0,3 n HCl neutralisiert wurde.Während der Infusion überstieg der Blut-pH nicht 7,540 . Nach Beendigung der Pyruvat- und HCl-Infusionen stieg der Blut-pH kurzfristig auf 7,580 .

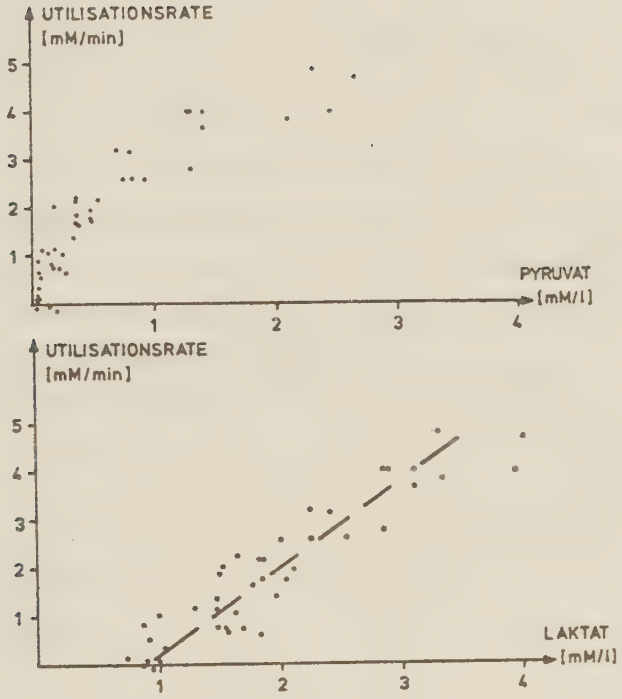

Abb. 8 . Beziehung zwischen der Utilisationsrate von Laktat und Pyruvat und der arteriellen Pyruvat- und Laktatkonzentration bei Pyruvatbelastungen von 0,5 bis 5,0 mM/min .

Während des Versuches stieg der CO_2-Druck von 29,5 auf 50,0 mm Hg , die aktuale Bicarbonatkonzentration von 18,1 auf 38,0 mAq/L . Durch die Infusion stieg die Natriumkonzentration. Gleichzeitig trat eine Hypokaliämie sowie ein Hämoglobinabfall auf. Die Konzentration von Glukose im arteriellen Blut nahm von 135 mg% auf 95 mg% ab. Die Einzelwerte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

3.4.5. Die Urinausscheidung während des Versuches betrug 1 820 ml . Darin konnten als Laktat 4,1 mM und als Pyruvat 2,7 mM nachgewiesen werden . Die ausgeschiedene Menge der Metabolite lag damit unter 1% des infundierten Pyruvates .

4. Diskussion

4.1.1. Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor , daß sich während einer 60 min dauernden Infusion von Na-Pyruvat bei Infusionsgeschwindigkeiten von 1 bis 4 mM/min spätestens nach 30 min konstant erhöhte Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen Blut einstellen. Es kommt dabei spätestens in der zweiten Hälfte der jeweiligen Infusionsstufe zu einer Anpassung der Utilisationsgeschwindigkeit an die Infusionsgeschwindigkeit.

Erst bei Infusionsgeschwindigkeiten über 4 mM/min wird ein progredienter Anstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen Blut beobachtet. Bei einer Gabe von 5 mM/min Pyruvat scheint die maximal mögliche Utilisationsrate überschritten zu sein , so daß Laktat akkumuliert.

4.1.2. Vergleichbare Untersuchungen wurden von FLOCK,E. et al[12] und HUCKABEE,W. [13] durchgeführt.

FLOCK,E. et al.[12] infundierten Hunden maximal 9,1 mM Pyruvat /kg / h . Bei dieser Infusionsgeschwindigkeit (bei einem 20 kg schweren Tier entspräche das einer Rate von 3,0 mM Pyruvat / min) konnten über einen Zeitraum von 3 Stunden konstante Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Blut beobachtet werden .

HUCKABEE,W. [13] steigerte bei seinen Versuchen die Infusionsrate nur bis 2,5 mM Pyruvat / min . Beide Untersucher machen keine Angaben über die maximal möglichen Utilisationsraten im Organismus.

4.1.3. Bei der Serie der akuten Belastungen konnten maximale Verschwinderaten von durchschnittlich 7,5 mM/min (5,2 bis 9,7 mM/min) berechnet werden. Die Zuverlässigkeit der Aussage dieser hohen Werte wird jedoch durch das Mißverhältnis zwischen Änderungsgeschwindigkeit des endogenen Metabolismus und zeitlicher Dichte der Probenentnahmen sowie der Änderung des Verteilungsvolumens stark eingeschränkt, so daß diese Werte nur als obere Grenzwerte der maximalen Utilisationsraten angesehen werden können .

4.1.4. Die während und nach akuter Belastung mit 1-molarer Na-Pyruvatlösung beobachteten Veränderungen der Laktat- und Pyruvatkonzentration im arteriellen Blut stimmen im Ausmaß und Verlauf mit den Ergebnissen von BERTRAM,F.W. et al.[2] überein . (Abb . 9) Auch BERTRAM,F.W. et al.[2] konnten nach akuten Pyruvatbelastungen am Ganztier ein schnelles Absinken der Pyruvatkonzentration , gefolgt von einem langsameren Abfall der unter der Infusion angestiegenen Laktatkonzentration im arteriellen Blut , beobachten. Auf Grund kürzerer Infusionsperioden (4 min)

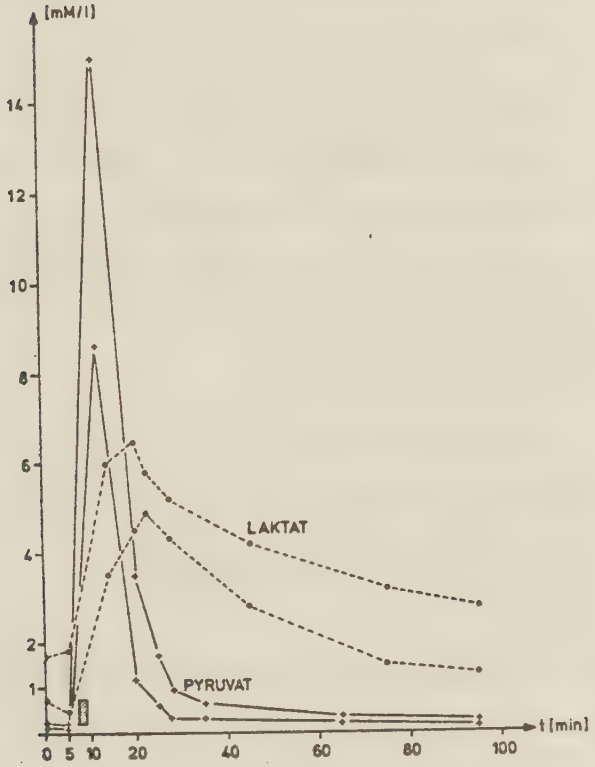

Abb . 9 . Wirkung einer akuten Pyruvatbelastung auf die arterielle Laktat- und Pyruvatkonzentration. Nach BERTRAM,F.W. et al.[2]

lagen die von BERTRAM,F.W. et al.[2] beobachteten maximalen Laktat- und Pyruvatkonzentrationen über den in diesen Versuchen beobachteten Werten . Sowohl den Versuchen von BERTRAM,F.W. et al.[2] als auch den entsprechenden Untersuchungen von BUEDING,E. et al.[10] , MOOREHOUSE,J. [11] , WATERHOUSE,CH. et al.[15] , und KARETZKY,M.S. et al.[16] ließen sich quantitative Angaben über die Steigerung der Pyruvat- und Laktatutilisation nach akuten Belastungen nicht entnehmen .

4.2. Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete lineare Beziehung zwischen der Utilisationsrate und der arteriellen Laktatkonzentration konnte bislang nur an isolierten Organen beobachtet werden.

4.2.1. So fanden COHEN,R.D. et al.[17] an isolierten Rattenlebern eine lineare Beziehung zwischen der Laktatkonzentration im Perfusat und der Laktataufnahme durch die Leber . Durch 10-fache Steigerung der Konzentration im Perfusat wurde eine 6-fache Steigerung des Ruheumsatzes erreicht (maximal 9 µM/min/100 g Ratte ; bezogen auf einen 20 kg schweren Hund betrüge diese Utilisationsrate 1,8 mM/min) . SCHIMASSEK,H. [18,19] konnte einen Ruhelaktatumsatz der Rattenleber von 1,5 µM/g Leber/min bestimmen. Eine Steigerung der Laktatutilisation konnte bei Adrenalin- und Glucagongabe beobachtet werden.

4.2.2. Neben der Leber spielt die Niere eine wichtige Rolle bei der Laktat- und Pyruvatutilisation . So konnte LEVY,M.N. [20] eine Nettoaufnahme von Laktat von 20 µM/ 100 g Niere /min bestimmen . Er beobachtete sowohl für Laktat als auch für Pyruvat eine lineare Beziehung zwischen der Aufnahme der Metabolite durch die Niere und ihrer Konzentration im arteriellen Blut . Die Untersuchung wurde bis zu Laktatkonzentrationen von 4,8 mM/L und Pyruvatkonzentrationen von 1,55 mM/L durchgeführt.Die maximale arteriovenöse Differenz für Laktat- und Pyruvatkonzentrationen betrug etwa 0,25 mM/L . Bei einem renalen Blutfluß von 200 ml/min entspräche dies einer Utilisation von 0,05 mM Pyruvat/min und 0,05 mM Laktat / min . Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von SÖLING,H.D. et al.[1] über die Utilisation von Laktat und Pyruvat durch die Hundeniere. Allerdings läßt sich eine Erklärung für unterschiedlich hohe Aufnahmeraten von Laktat in Ruhe , die bei SÖLING,H.D. et al.[1] doppelt so hoch lag (42 µM/100 g Niere/min) nicht finden .

4.3. Nach der vorliegenden Untersuchung liegt die renale Ausscheidung von Laktat und Pyruvat bei 2-3% der infundierten Menge . Auch bei den Untersuchungen von LEVY,M.N.[20] war die Ausscheidung von Laktat und Pyruvat so gering , daß sie für die Bestimmung der Laktat- und Pyruvatutilisation unberücksichtigt gelassen werden konnte .

BERTRAM,P.W. et al.[2] konnten 3–6 % der infundierten Laktatmenge im Urin als Laktat nachweisen . Diese höheren Werte könnten durch die oben erwähnten höheren maximalen Konzentrationen (bis 15 mM/L Laktat) erklärt werden . Eine maximale tubuläre Reabsorption von Laktat wurde von CRAIG,F. [21] bei Laktatkonzentrationen von 9 mM/L und von MILLER,A.T. et al.[22] bei 5,5 mM/L beobachtet . Lediglich FLOCK,E. et al.[12] geben an,daß 4% bis 23% der infundierten Pyruvatmenge renal ausgeschieden werden . Es ist aber zu berücksichtigen , daß den Untersuchern enzymatische Bestimmungsmethoden noch nicht zur Verfügung standen .

4.4. Eine lineare Abhängigkeit der Laktatextraktion von der arteriellen Laktatkonzentration , wie sie für Leber und Niere beobachtet werden konnte , wurde auch für das Herz nachgewiesen . So konnte RÜHL,A. [23] am Herz-Lungenpräparat des Hundes eine Abhängigkeit der Laktataufnahme von der arteriellen Konzentration beobachten . Auch MILLER,O.N. et al.[24] konnten eine Abhängigkeit der Utilisation von Laktat und Pyruvat von der Konzentration des Laktats im umfließenden Medium an Entenherz - Scheiben nachweisen.Den Untersuchern fiel auf, daß bei höheren Konzentrationen der Anteil des nicht-oxydativ utilisierten Laktates ansteigt . KRASNOW,N. et al.[25] fanden beim menschlichen Herzen in Ruhe und bei Belastung

eine lineare Beziehung zwischen arteriovenöser Differenz der Laktatkonzentrationen (Laktatextraktion) und arterieller Laktatkonzentrationen bis etwa 2,0 mM/L . Die dabei bestimmte Laktatutilisation betrug 0,25 mM/min . Eine sichere Aussage über die Abhängigkeit der Pyruvatextraktionsrate von der Konzentration im Blut konnte am menschlichen Herzen bis zu Konzentrationen von 0,25 mM/L Pyruvat nicht getroffen werden. Kontrolluntersuchungen am anästhesierten Hund machten die Beziehung jedoch wahrscheinlich .

4.5. Nach den Ergebnissen von CAVERT,H.M. et al.[26] , die am isolierten Hundeherzen bei Utilisation von markiertem Laktat nur etwa 20 % der Kohlenstoffatome als $^{14}CO_2$ nachweisen konnten , muß angenommen werden , daß das Verhältnis von oxydativer zu nicht-oxydativer Laktatutilisation bei 1 : 5 liegt . Dieses Verhältnis stimmt mit den Ergebnissen von ALPERT,N.R. et al.[14] überein . Demnach fließt angehäuftes Laktat zum überwiegenden Teil in Zwischenstufen der Gluconeogenese und der Fettsäuresynthese .

Das Verhältnis von Gluconeogenese zu Ketogenese liegt nach Untersuchungen von KREBS,H.A. [27] , die an isolierten Rattenlebern durchgeführt wurden , bei 5 : 1 . Dieses Verhältnis stimmt mit den Ergebnissen von EXTON,J.H. et al.[28]

überein. Die Untersucher bestimmten den Anteil des Laktatmetabolismus via Oxalacetat→Glukose→Glykogen und Glycerol mit etwa 40 % , wogegen die Ketonkörperbildung über Acetyl-CoA , Fettsäuresynthese und Cholesterinsynthese nur etwa 10 % zusammen ausmachen . COHEN,R.D. et al.[17] zeigten an isolierten Rattenlebern einen linearen Zusammenhang zwischen Laktataufnahme und intrazellularem pH . Bei Laktatutilisation nimmt der intrazellulare pH-Wert um 0,250 Einheiten zu. Hierdurch könnte die Aktivität der Pyruvat-Carboxylase gesteigert werden . Dieses Enzym besitzt ein Aktivitätsmaximum zwischen pH 6,9 und 7,6 . Der Pyruvat-Carboxylase wird nach neueren Untersuchungen für die Regulation der Gluconeogenese die größte Bedeutung beigemessen . (WILLMS,B. et al.[29] , WALTER,P. et al.[30]) UTTER,M.F. et al.[31] konnten nur bis zu Pyruvatkonzentrationen von 2,0 mM/L eine Michaelis-Menten-Kinetik der Pyruvat-Carboxylase beobachten . Bei höheren Pyruvatkonzentrationen rechnen sie mit einer Substrataktivierung.

5. Zusammenfassung

Gegenstand der Untersuchung ist die Frage , wie sich die Konzentration von Laktat und Pyruvat im arteriellen Blut von Hunden während und nach Infusionen von Na-Pyruvat verhalten und welche Schlüsse auf die Utilisation von Laktat und Pyruvat unter der Pyruvatbelastung getroffen werden können .

5.1. An 6 Hunden wird das Verhalten der arteriellen Konzentration von Pyruvat und Laktat während und nach i.v. Infusion von Na-Pyruvat (100 mM / 10 min) untersucht. Die Mittelwerte sind in Abbildung 3 dargestellt . Aus den Versuchen wird auf eine schnelle Konversion von Pyruvat zu Laktat und eine weitgehend gleichmäßige Verteilung von Laktat und Pyruvat innerhalb 25 min nach Infusionsbeginn bzw. 15 min nach Infusionsende geschlossen. Unter dem Vorbehalt der noch nicht abgeschlossenen Gleichverteilung errechnet sich ein oberer mittlerer Grenzwert der Laktatutilisation von 7,5 mM/min /Hund .

5.2. Bei konstanten intravenösen Infusionen von 0,5 bis 4,0 mM Na-Pyruvat / min über jeweils 40 bis 60 min wird jeweils Gleichgewicht zwischen Infusion und Utilisation beobachtet. Die bei einem Hund gemessenen Werte

der arteriellen Pyruvat- und Laktatkonzentrationen und die zugehörigen berechneten Utilisationsraten sind in Tabelle 5 dargestellt . Bei konstanter Infusion von 5,0 mM Na-Pyruvat / min steigen die arteriellen Konzentrationen von Laktat und Pyruvat progredient .

5.3. Die renale Ausscheidung von Laktat und Pyruvat beträgt weniger als 3% der infundierten Pyruvatmenge .

5.4. Bis zu Infusionsgeschwindigkeiten von 4,0 mM Na-Pyruvat / min ergibt sich zwischen arterieller Laktatkonzentration und der Laktatutilisation eine lineare Beziehung , wie sie bislang nur an isolierten Organen beobachtet werden konnte .

Literaturverzeichnis

1. SÖLING,H.D. ,SCHMIDT,L. : Vergleichende Untersuchungen des Sauerstoffverbrauchs und der Bearbeitung von Glukose, Milchsäure und Brenztraubensäure im Stoffwechsel der Hundeniere .
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 240,(1960):140

2. BERTRAM,F.W. ,WASSERMANN,K. , van KESSEL,A.L. : Gas exchange following laktate and pyruvate injections.
J. appl. Physiol. 23 ,(1967) : 190

3. HUCKABEE,W. : Abnormal resting blood laktate : II Lactic Acidosis
Am. J. Med. 30 ,(1968) : 840

4. HUCKABEE,W. : Relationship of Pyruvate and Laktate during anaerobic Metabolism : III Effect of Breathing Low-Oxygen Gases .
J. clin. Invest. 37 , (1958) : 264

5. LOWENSTEIN,E. , JAROFF,L.I. : Lactate-Pyruvate ratios in surgically produced chronic hypoxemia in dogs .
Am. J. Physiol. 210 , (1966) : 69

6. LEPPLA,W. ,MANNEBACH,H. ,BECKER,D. ,HARBAUER,G. : Experimentelle Untersuchungen zur Hyperlaktatämie bei protrahierter Hyperventilation : Beitrag zur Pathogenese der "spontanen" Milchsäure-Azidose .
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73 , (1967) : 1056

7. LEPPLA,W. ,MANNEBACH,H. ,HARBAUER,G. : Experimentelle Untersuchungen zur Hyperlaktatämie bei protrahierter respiratorischer Alkalose : Nachweis und Bedeutung von hypokapnisch bedingter regionaler Hypoxie . Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 ,(1968) : 214

8. PLUM,F. ,POSNER,J.B. ,SMITH,W.W. : Effect of hyperbaric-hyperoxic hyperventilation on blood,brain and CSF laktate. Amer. J. Physiol. 215 ,(1968) : 1240

9. BERRY,M.N. ,SCHEUER,J. : Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation , metabolic alkalosis and shock. Metabolism 16 ,(1967) : 537

10. BUEDING,E. ,GOLDFARB,W.J. : Blood changes following glucose , lactate and pyruvate injections in man . J. biol. Chem. 147 ,(1943) : 33

11. MOOREHOUSE,J. : Pyruvate-Tolerance Test in healthy and diabetic subjects . Lancet (1964) I : 689

12. FLOCK,E. ,BOLLMAN,J.L. ,MANN,F.C. : The utilization of pyruvic-acid by the dog . J. biol. Chem. 125 ,(1938) : 49

13. LUCKABEE,W. : Relationships of Pyruvate and Laktate during anaerobic Metabolism : I. Effects of Infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation . J. clin. Invest. 37 , (1958) : 244

14. ALPERT,N.R. , ROOT,W.S. : Relationship between excess respirarory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L (-) lactate .
Amer. J. Physiol. 177 , (1954) : 455

15. WATERHOUSE,CH. , KEILSON,J. : Cori Cycle Activity in Man .
J. clin. Invest. 48 , (1969) : 2359

16. KARETZKY,M.S. , CAIN,S.M. : Effect of sodium pyruvate infusion on acid-base balance and gas exchange in the dog .
Amer. J. Physiol. 217 , (1969) : 1472

17. COHEN,R.D. , ILES,R.A. , BARNETT,D. , HOWELL,M.E.O., STRUNIN,J. : The effect of changes in laktate uptake on the intracellular pH of the perfused rat liver .
Clin. Sci. 41 , (1971) : 159

18. SCHIMASSEK,H. : Laktate metabolism in the isolated perfused rat liver .
Ann. NY. Acad. Sci. 119 , (1964) : 1013

19. SCHIMASSEK,H. : Der Einfluß der Leber auf den extrazellulären Redox-Quotienten Laktat/Pyruvat .
Biochem. Zeitschr. 336 , (1963) : 468

20. LEVY,M.N. : Uptake of laktate and pyruvate by intact kidney of the dog .
Amer. J. Physiol. 202 , (1962) : 302

21. CRAIG,F. : Renal tubular reabsorption , metabolic utilisation and isomeric fractionation of lactic acid in the dog .
Amer. J. Physiol. 146, (1946) : 146

22. MILLER,A.T. , MILLER,J.O. : Renal excretion of lactic acid in exercise .
J. appl. Physiol. 1 ,(1949) : 614

23. BÜHL,A. : Über die Bedeutung der Milchsäure für den Herzstoffwechsel .
Klin. Wschr. 13 , (1934) : 1529

24. MILLER,O.N. , OLSON,R.E. : Metabolism of cardiac muscle : IV . Utilisation of pyruvate and DL-laktate by duck heart .
J. biol. Chem. 199 , (1952) : 457

25. KRASNOW,N. ,NEILL,W.A. , MESSER,J.V. , GORLIN,R. : Myocardial lactate and pyruvate metabolism .
J. clin. Invest. 41 , (1962) : 2075

26. CAVERT,H.M. , JOHNSON,J.A. : Metabolism of isotopic lactate by the isolated dog heart .
Amer. J. Physiol. 184 , (1956) : 575

27. KREBS,H.A. : Formation of Ketone-Bodies in the perfused rat liver .
3. Kongress d. Gesell. f. Biochem. 1968 Springer Verlag
Stoffwechsel der isoliert perfundierten Leber : 136

28. EXTON,J.H. , UI,M. , LEWIS,S.B. , PARK,C.R. :
Mechanism of Glucagon activation of gluconeogenesis .
9 . Konfer. d. Gesell. f. biol. Chem. 1971
Regulation of Gluconeogenesis. G.Thieme Verlag :160

29. WILLMS,B. , KLEINECKE,J. , SÖLING,H.D. : On the
redox-state of NAD / NADH systems in guinea pig
liver under different experimental conditions .
Regulation of Gluconeogenesis
G.Thieme Verlag 1971 : 103

30. WALTER,P. , STUCKI,J.W. : Regulation of Pyruvate-
Metabolism in rat liver mitochondria .
Regulation of Gluconeogenesis
G.Thieme Verlag 1971 : 50

31. UTTER,M.F. , CHIEN-HUNG FUNG , : Possible control
mechanism of liver pyruvate-carboxylase .
Regulation of Gluconeogenesis
G.Thieme Verlag 1971 : 1

Meinem Lehrer , Herrn Prof. Dr. med. W. Leppla , danke ich für die Stellung des Themas dieser Arbeit und für die mir im Verlauf der Untersuchungen gegebene Hilfe und Anleitung zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten.

Dem Leiter der Abteilung für experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik , Herrn Prof. Dr. med. G. Harbauer , bin ich für die Schaffung optimaler experimenteller Voraussetzungen zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. H. Mannebach danke ich für die mir im Verlauf der Untersuchungen gegebene Hilfe .

Den Damen und Herren des Laboratoriums der Medizinischen Universitätsklinik danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Analysen .

Lebenslauf

Am 26. Juni 1942 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. jur. Arno Treydte und seiner Ehefrau Helga geb. Wenzel in Eisleben geboren. Dort besuchte ich für 2 Jahre die Volksschule.

Im Jahre 1950 flüchtete meine Familie in die Bundesrepublik Deutschland.

In Hannover besuchte ich für 3 Jahre die Volksschule und anschließend die Bismarckschule, ein neusprachlich-naturwissenschaftliches Gymnasium, an dem ich 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1964 bis zum Sommersemester 1970 war ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes immatrikuliert.

Am 20. November 1970 habe ich die ärztliche Prüfung bestanden. Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 29. Februar 1972 die Approbation .

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt am St.Elisabeth - Krankenhaus in Zweibrücken beschäftigt .